◆講演テーマ：

医薬品製造方法の一変申請・軽微変更の判断基準と製造法記載の範囲

～各種事例に基づいて～

◆講座主旨

製造販売承認書の「一斉点検」の結果、対象3万2466品目の約7割に当たる2万2297品目に、軽微変更届が必要な相違が認められた。この結果を受け厚労省は法令順守の徹底を求める通知を発出し、相違があった品目を持つ479社に口頭での注意や顛末書徴収などの行政指導を行った。

その後、当局の査察では製造販売承認書との齟齬有無に重点を置き、無通告査察を実施していた。そのような状況下において、和歌山県の山本化学工業でMF/製造販売承認書に記載のない中国原薬が使用されたことを重く受け止め、当局は無通告査察の通知を強化した。

違反した製造所は製造・業務停止の処分があったが、製造所だけでなく、製造販売業者にも責任がある。

本セミナーでは一変申請・軽微変更に関する通知類を確認し基本をおさえる。記載例からどのように記載するのか、どこまで記載するのかについて学ぶ。変更する場合、従来は変更が品質に影響するかが主であったが、現在は製造販売承認書の記載に影響するかの確認が必須になった。変更管理のミスが製品回収に繋がる例が実際に起き始めている。

製造販売業者と製造所の変更管理についても説明し、変更提案のどのような項目が一変申請・軽微変更になるかについて説明し、幾つかの事例を紹介する。また、判断に迷った場合についても経験から述べる。一変申請・軽微変更に判断ミスがあった場合の対応並びに、実際の事例での当局の対応についても紹介する。

一変申請時の製造方法記載時の当局の要求内容ならびに紹介事例なども紹介する。

そして、齟齬を確認する方法についても紹介する。

◆受講後，習得できること  
・軽微変更/一変申請に関する通知並びにＱ＆Ａを知る  
・軽微変更と一変申請の違いを具体例から学ぶ  
・幾つかの実際の事例から変更管理の注意点、対処方法を知る

・実務に役立て、不要な顛末書提出/製品回収を未然に防げるようになる  
・PMDAのGMP適合性調査で最近の指摘事項を知る

・齟齬を見つけるための査察を知る

◆講演項目（箇条書きで20～25項目程度（小項目含む））：

１．一斉点検の背景と対応

　１）化血研のケース

　２）品質に影響があった齟齬

　３）一斉点検に関する当局の指示

　４）一斉点検の見直しとその結果と当局の対応

　５）予測される今後の対応

　　・繰り返す製造販売承認書との齟齬

　　　・改善命令

　　　・齟齬による製品回収

６）無通告査察の実際の事例とその対応

・無通告査察の通知

・無通告査察の指摘事項

・無痛広告査察に備えて

２．改正薬事法の一変申請・軽微変更

　１）関係する通知/事務連絡

　２）迅速一変申請

　３）医療用医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)

　４）一変申請すべきところを軽微変更届による製品回収

　５）欧米変更管理

　６）PMDAによるディシジョンツリー

３．製造販売承認書の記載方法

　１）原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載

　２）製造方法の記載（一変/軽微事項）

　３）一変申請事項と軽微変更届の記載の混乱

　４）医療用医薬品の承認審査から見た課題（PMDA）

４．一変申請・軽微変更届の変更管理

　１）薬事対応（一変/軽微）の判断

　２）一変申請・軽微変更届時のデータ準備

３）一変判断に迷った時の対応

　４）海外変更が伴う場合

　５）会社買収に伴う変更と入荷（海外の場合）の注意事項

　６）変更実施後の評価とフォロー

　７）試験方法の変更（日局対応含む）

　８）製造販売承認書管理ソフト（Open-Approvalを使って）

５．製造所と製造販売業者の関係（GMP⇔GQP）

１）変更管理/連絡の関係

２）取決事項

３）GMP査察での確認

６．一変申請・軽微変更届でのミスに伴う対応

　１）製造販売承認書記載事項との齟齬発見時の対応

　２）MF業者の薬事対応のミスに伴う製造販売業者の対応

　３）一変申請・軽微変更の失念/判断ミスの対応

　４）当局に提出する顛末書記載等について

７．迅速一変申請での製造所追加

　１）迅速一変申請の条件

　２）製造プロセス、製造装置が同じかどうかの判断

　３）軽微変更＆軽微変更による、一変事項代替

８．製造時の一変事項逸脱時の対応事例

　１）当局の査察による指摘事項

２）品質の評価/根拠データ収集

　３）当局対応

９．一変申請・軽微変更届の失念/判断ミスの事例

　１）保管場所の掲載漏れ

　２）MF業者のMF変更判断ミスに伴う製造販売業者の対応

　３）一変申請失念に伴う変更管理不備の対応

10．製造方法の記載に関する当局の要求事項とその事例

　１）医療用医薬品の承認審査から見た課題について（PMDA）

　２）承認申請書記載例解説（厚生労働科学研究費補助金）

　３）よくある照会事項（奈良県）

　４）照会事項対応事例

11．一変承認時の新旧製品切り替え

　１）通知

　２）Q&A

　３）日局変更・新規収載時

12．和歌山県　山本化学工業の事例から学ぶこと

１）何が問題か

２）判断ミスを失くす

３）和歌山県の対応

４）製造販売会社の対応

13．偽造を見つけるための査察（PMDAが行うと想像される項目）

１）逸脱/OOSなどの事例を深堀する

２）日付に注目する

３）サイン日（多くの人が同じ日にサイン）の出社を確認する

４）紙の白さに注目する

５）収率に注目する

６）受け入れ試験から出荷までの製造工程を一貫して記録を見る

７）作業者に個別ヒアリングを行う

８）プラントツアー時に現場の記録等を確認する

９）倉庫の原料/リストを確認する

10）倉庫の入荷ログ（リスト）を確認する。

11）生データを確認する

12) サンプリングではなく全てのロットを確認する

13）HPLC装置＆カラムのログと試験本牧を確認する

14）試験に必要な特殊な消耗品があればロット数と必要な量を確認する

15）準備していない資料の提出を求める　など

14．変更管理において重大なミスをなくすために

　１）変更管理担当者並びに品責の教育/訓練

　２）製造方法記載の手引き（SOP兼研修資料）

　３）製造所の変更管理の確認（特に海外製造所）

　４）変更提案のフォロー管理（PDCA）

　５）３H（初めて、変更、久しぶり）５H（犯罪、普段と違うの２H追加）

15.人が創る品質/Quality Culture

　１）FDAのQuality Culture（責任＆検証）

　２）GMP事例研究会から

　３）Spiritual ５S（精神/整理・整頓・清掃・清潔）の実践

　４）日本電産　永守氏の言葉

　５）京セラ　稲盛氏の言葉

　６）唐の名君　太宗の言葉